



経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

川崎医科大学小児科学
なか の たか し
中野貴司
Takashi NAKANO



人類にとってインフルエンザの脅威は大きい。スペインインフルエンザのパンデミック（1918年～）は多くの命を奪い、全世界で3年間ほどの間に、当時の世界人口の3分の1近くが感染し、死者は5,000万人から1億人におよんだ。治療薬もワクチンもなかった時代ではあるが、その頃世界に戦禍が拡大していた第一次世界大戦に関連した死者よりも多くの人命が感染症により奪われた。

スペインインフルエンザ以降も、アジアインフルエンザ（1957年～）や香港インフルエンザ（1968年～）など複数回のパンデミックがあり、新しい変異ウイルスの出現は脅威とされた。2009年春メキシコ北部で、ブタ由来のヒト～ヒト感染するインフルエンザウイルスが出現し、A (H1N1) pdm09と名付けられた。発生当初、世界各地で働き盛り世代

や妊婦の重症患者が報告され警戒されたが、幸いにほどなくして「季節性インフルエンザ」とみなされるようになった。

抗インフルエンザウイルス薬については、アマンタジンにA型インフルエンザの治療適用が追加されたのは1998年であった。しかし、耐性ウイルスの問題で現在は推奨されない。ノイラミニダーゼ阻害薬は複数の種類があり、2001年に吸入薬のザナミビルと内服薬のオセルタミビルが薬価収載された。これらは5日間の治療で1コースだが、2010年に点滴静注薬ペラミビルと吸入薬ラニナミビルが登場し、単回投与での治療が可能となった。2018年に登場した単回経口薬バロキサビルは、作用機序の異なるキャップ依存性エンドヌクレアーゼ阻害薬である。

インフルエンザの予防ワクチンに関しては、わが国では不活化HAワクチンが半世紀以上にわたって使用してきたが、2024年秋から経鼻弱毒生ワクチンが使用可能となった（表1）。2歳以上19歳未

表1. 日本の季節性インフルエンザワクチンの歴史

年	出来事
1957	全粒子（whole virion）ワクチン販売
1962	小中学生に対する接種の勧奨（任意接種）
1972	split vaccine（日本での呼称はHAワクチン）販売
1976	予防接種法改正によりHAワクチンの学童への接種を規定
1977	学童集団接種開始
1987	個人（保護者）の意思に基づいた接種に変更→学童集団接種の接種率低迷
1994	予防接種法改正時にインフルエンザは対象疾病から除外
2001	高齢者に対する接種を予防接種法に位置付け（二類疾病→その後B類疾病と呼称）
2009	「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」（日本環境感染学会）→「医療関係者のためのワクチンガイドライン」
2023	経鼻弱毒生インフルエンザワクチン承認
2024	経鼻弱毒生インフルエンザワクチン販売
2024	高用量インフルエンザHAワクチン承認

著作作成

満の者が接種対象で、流行シーズン前に1回の投与で接種が完了する。臨床の現場に新しく登場した本剤について概説する。

I. 予防のコンセプト —モダリティと投与経路、接種対象者の年齢—

わが国で長年にわたって使用されてきたインフルエンザ HA ワクチンは、不活化ワクチンに分類される。各種ワクチンにはさまざまなモダリティがあるが（図 1）、2024 年秋から新しく使用されるようになった経鼻弱毒生インフルエンザワクチン（商品名：フルミスト[®] 点鼻液）は、その名称が示すとおり生ワクチンで、弱毒化された生インフルエンザウイルスがワクチンの成分である。また、注射製剤ではなく経鼻噴霧で投与されるワクチンである。

本剤による予防のコンセプトは、自然感染と同様の経路、すなわち経気道的に弱毒ワクチン株を接種し、その免疫効果を期待するものである。自然感染を模倣することで、血液中の IgG 抗体（液性免疫）や細胞性免疫と気道粘膜上の分泌型 IgA 抗体（局所粘膜免疫）の誘導が期待される。

インフルエンザ、新型コロナウイルス感染症、RS ウィルス感染症、百日咳などの呼吸器感染症は、元々ワクチンによる予防に一定の限界がある感染症でもある。したがって、各感染症ともさまざまなモダリティのワクチンや、母子免疫ワクチン、抗体製剤などが開発され、最適な予防策が模索されている

現状である。そのような中、インフルエンザ予防の選択肢の一つとして導入されたのが本剤である。

また、わが国においてインフルエンザに関連した超過死亡は、多数と推定されているが、その大半は高齢者である。一方で、小児においてもインフルエンザ脳症に代表される重篤な合併症の報告も多く、インフルエンザによる入院患者の大部分を高齢者と小児が占めている。したがって、高齢者のみならず小児のインフルエンザ予防は、医学的にも社会的にも重要な課題であると考えられる。本剤のわが国における投与対象年齢は 2 歳～18 歳である。

II. 低温馴化株

本ワクチンの成分として用いられるのは、①低温馴化（野生株の増殖しにくい低温で効率良く増殖する）、②温度感受性（B 型株は 37°C、A 型株は 39°C で増殖しにくくなる）、③弱毒化（ヒトのインフルエンザ発症モデルであるフェレットでインフルエンザ様症状を引き起こさない）の 3 つの特徴を有するリアソータントウイルス株である¹⁾。これらの特徴により、本剤中の弱毒生インフルエンザウイルスワクチン株は鼻咽頭部で増殖し、免疫を付与する。

III. 開発の経緯と3価/4価の推移、 ワクチン株の選定

海外では 2003 年に米国で初めて承認され、当初

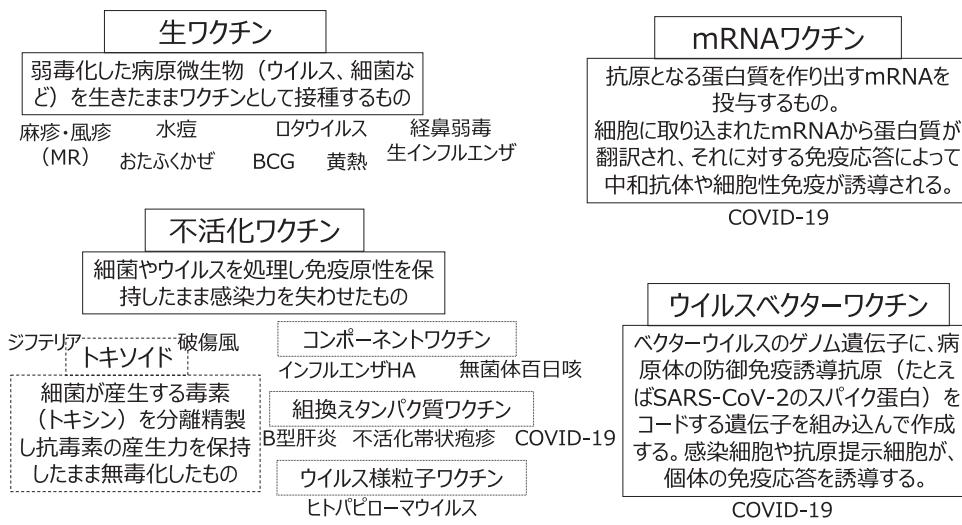


図 1. ワクチンのモダリティと各種ワクチン

は3価のワクチン（A型2株：A/H1N1亜型株およびA/H3N2亜型株、B型1株：B/Yamagata系統株またはB/Victoria系統株）であった。その後、B型1株が追加され、2023年までは4価のワクチン（A型2株：A/H1N1亜型株およびA/H3N2亜型株、B型2株：B/Yamagata系統株およびB/Victoria系統株）が使用されてきた。

ところが、新型コロナウイルス感染症パンデミックの中でインフルエンザウイルスの流行疫学に変化が生じた。B/Yamagata系統株は、長年にわたって世界中で検出されておらず、2023年後半以降WHOは、インフルエンザワクチンの成分からB/Yamagata系統株を削除することが望ましいとの見解を発信した。これを受けて、不活化ワクチン／生ワクチンとともに、再度4価から3価のワクチンへの変更が進んだ。

わが国において本剤は2023年3月に承認を取得し、2024年秋から販売が開始された。わが国では、販売当初から3価のワクチンとして使用されている。

また、本剤は、WHOの推奨を参照して製造時に決定された株を用いたグローバルな製剤が、わが国でも承認を受けたうえで使用される。不活化HAワクチンは、WHO推奨株をもとに、厚労省が国内で使用する株を選定するので、本剤の製造株はHAワクチン製造株と異なる可能性がある。

N.有効性と安全性

本剤は、海外で実施された臨床試験成績、および国内で2016/17シーズンに実施されたインフルエンザに対する発症予防効果を評価した無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験である国内第Ⅲ相試験（J301試験）の成績に基づき承認された¹⁾。

J301試験の対象は、2歳～18歳の日本人健康小児911例（2016/2017シーズン）で、無作為化被験者[ITT(Intention-to-treat)解析対象集団]：911例（本剤群609例、プラセボ群302例）、治験実施計画書に合致した集団(per protocol set: PPS)：885例（本剤群595例、プラセボ群290例）、安全性解析対象集団：910例（本剤群608例、プラセボ群302例）であった。PPSの被験者の背景を表2に示した¹⁾。

1. 有効性

2歳～18歳の日本人小児を対象としたJ301試験の結果、インフルエンザに対する発症予防効果が示された。

有効性の主要評価項目は「抗原性を問わないすべての分離株によるインフルエンザ発症割合」であつ

表2. 国内第Ⅲ相試験（J301試験）の被験者背景（PPS）

項目		本剤群 (n=595)	プラセボ群 (n=290)	全体 (n=885)
性別	男性	302 (50.8)	144 (49.7)	446 (50.4)
	女性	293 (49.2)	146 (50.3)	439 (49.6)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	8.2 (3.9)	8.0 (3.8)	8.1 (3.9)
	2～6歳	226 (38.0)	108 (37.2)	334 (37.7)
	7～18歳	369 (62.0)	182 (62.8)	551 (62.3)
2015/16シーズンのインフルエンザ罹患歴	あり	189 (31.8)	95 (32.8)	284 (32.1)
	なし	406 (68.2)	215 (67.2)	601 (67.9)
2015/16シーズンのインフルエンザワクチン接種歴	あり	254 (42.7)	130 (44.8)	384 (43.4)
	なし	341 (57.3)	160 (55.2)	501 (56.6)
	不明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過去5シーズン ^a のインフルエンザワクチン接種歴	あり（過去5シーズン ^a で一度でもワクチンを接種している）	407 (68.4)	199 (68.6)	606 (68.5)
	なし（過去5シーズン ^a で一度もワクチンを接種していない）	187 (31.4)	91 (31.4)	278 (31.4)
	不明（上記以外）	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

例数 (%)

a : 2011/12～2015/16シーズン

文献1) より転載

た。インフルエンザ発症調査期間（治験薬接種日～治験終了時）中にインフルエンザ様症状を発症し、抗原性を問わないすべての分離株によるものと検査で同定されたインフルエンザ発症割合とした。ただし、治験薬接種 14 日以内に発症したもの除去した。

有効性の主要評価項目の主解析および副次評価項目の解析には PPS を用いた。主要評価項目については、プラセボ群に対する相対リスク減少率 ($100 \times [1 - \text{本剤群のインフルエンザ発症割合} / \text{プラセボ群のインフルエンザ発症割合}]$) およびその正規近似に基づく 95% 信頼区間を算出した。相対リスク減少率の 95% 信頼区間の下限が 0 を上回る場合、本剤の有効性が確認されたものとした。

インフルエンザ発症割合は、本剤群で 25.5% (152/595 例)、プラセボ群で 35.9% (104/290 例) であり、本剤群のプラセボ群に対する相対リスク減少率は 28.8% (95% 信頼区間 : 12.5 ~ 42.0) であった。95% 信頼区間の下限は 0 を上回り、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（表 3）¹⁾。なお、本試験が実施されたシーズンは、A/H3N2 亜型株が流行した。

2. 安全性

安全性に関する成績は、J301 試験での特定有害事象、有害事象および副反応発現率は、本剤群とブ

ラセボ群で顕著な群間差は認められなかった。

安全性の評価項目は、治験薬接種後から治験薬接種 14 日後までに発現した特定有害事象、治験薬接種後から接種 28 日後までに発現した有害事象（特定有害事象を除く）、同意取得後からインフルエンザ発症調査終了時までに発現した重篤な有害事象とした。安全性の解析対象は安全性解析対象集団（治験薬を接種された被験者）とし、実際に被験者に投与された治験薬に基づいて解析した。

治験薬と因果関係がありと判定された特定有害事象の発現率は、本剤群 67.6% (411/608 例)、プラセボ群 63.6% (192/302 例) であり、主な治験薬との因果関係がありと判定された特定有害事象（いずれかの群で発現率 10% 以上）は、鼻汁／鼻閉〔本剤群 59.2% (360/608 例)、プラセボ群 52.6% (159/302 例)、以下同順〕、咳嗽 [27.8% (169/608 例)、36.8% (111/302 例)]、咽頭痛 [17.9% (109/608 例)、17.2% (52/302 例)]、頭痛 [11.2% (68/608 例)、10.6% (32/302 例)] であった（表 4）¹⁾。

死亡、および治験薬の接種中止にいたった有害事象は認められなかった。また、重篤な有害事象は本剤群 4 例（嘔吐、埋伏歯、アデノイド口蓋扁桃摘出、および単径部ヘルニア修復が各 1 例）であったが、治験薬との因果関係はすべて否定された。プラセボ群では重篤な有害事象は発現しなかった。

表 3. 抗原性を問わないすべての分離株によるインフルエンザ発症割合 (PPS)

	発症被験者数 (%)		相対リスク減少率 ^a (%) (95% 信頼区間 ^b)
	本剤群 (n=595)	プラセボ群 (n=290)	
すべての分離株	152 (25.5)	104 (35.9)	28.8 (12.5~42.0)
A/H1N1	2 (0.3)	2 (0.7)	51.3 (-244.3~93.1)
A/H3N2	127 (21.3)	86 (29.7)	28.0 (9.0~43.1)
B/Yamagata	16 (2.7)	9 (3.1)	13.4 (-93.7~61.2)
B/Victoria	4 (0.7)	3 (1.0)	35.0 (-188.5~85.4)
亜型・系統不明	5 (0.8)	4 (1.4)	-

複数回発症した被験者については初発のみを集計した

1 回の発症で複数の亜型・系統が陽性となった場合、すべての亜型・系統に集計した
治験薬接種 14 日以内に発症したものと除く

a : $100 \times (1 - \text{本剤群のインフルエンザ発症割合} / \text{プラセボ群のインフルエンザ発症割合})$

b : 正規近似に基づく 95% 信頼区間

文献1) より転載

V.接種に際しての注意事項

1. 接種を受けることが不適当な者

本剤の接種を受けることが適当でない者は、他の生ワクチンと同様に表5に示す者である。

2. 接種に際して注意を有する者

本剤の接種に際して注意を有する者（接種要注意者）は、他のワクチンと同様に基礎疾患や既往歴を有する者が該当する。これらの者に対しては、予診などの際に必要な情報を聞き取り、十分な説明と同意に基づいて接種の可否を判断する。

本剤は、安定剤として精製ゼラチンを含有している。ゼラチン含有製剤の接種やゼラチン含有食品の摂取によりアレルギー症状をきたした既往がある者に対しては、問診を十分に行い、接種した場合は接種後の観察を十分に行う。

3. 弱毒ワクチン株の排出

本剤の成分は弱毒生インフルエンザウイルスであり、接種局所の呼吸器粘膜で増殖することで個体に免疫を付与する。したがって、呼吸器粘膜からは弱毒ワクチン株の排出が起こり得る。

弱毒ワクチン株は元々病原性を有するものではないが、周囲に重度の免疫不全者がいる場合などは、接種後1～2週間は密接な接触を可能な限り避けるなど必要な措置を講じる。

すでに本剤の長い使用経験がある海外諸国、たとえば英国では「弱毒ワクチン株の水平伝播は理論上起こり得るが、重篤な疾患を発症した報告は無い。被接種者周囲の重度の免疫不全者に対しては、他の感染症と同様の一般的な注意は考慮される。」とUKHSAのサイトで見解が示されている²⁾。

また、本剤の接種を受けた者が、鼻咽頭拭い液などを検体としてインフルエンザ迅速診断検査を受けた場合、接種後1週間程度はインフルエンザ陽性と判定される場合がある。

表4. 特定有害事象（治験薬との因果関係あり）（安全性解析対象集団）

項目	本剤群 (n=608)	プラセボ群 (n=302)
特定有害事象 全体	411 (67.6)	192 (63.6)
38.0℃以上の発熱	36 (5.9)	9 (3.0)
鼻汁／鼻閉	360 (59.2)	159 (52.6)
咽頭痛	109 (17.9)	52 (17.2)
咳嗽	169 (27.8)	111 (36.8)
頭痛	68 (11.2)	32 (10.6)
全身性筋肉痛	11 (1.8)	2 (0.7)
活動性低下（嗜眠）又は疲労／脱力	40 (6.6)	17 (5.6)
食欲減退	33 (5.4)	18 (6.0)
発現例数 (%)		

文献1) より転載

表5. 経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの接種不適当者

- ・明らかな発熱を呈している者
- ・重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- ・本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- ・明らかに免疫機能に異常のある疾患有する者、および免疫抑制をきたす治療を受けている者
- ・妊娠していることが明らかな者
- ・上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

文献1) を基に著者より作成

4. 併用を注意する薬剤

抗インフルエンザウイルス薬は、ワクチンウイルスの増殖を抑制し、本剤の効果が減弱する可能性がある。

サリチル酸系薬剤やジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸は、インフルエンザ罹患時に投与するとライ症候群やインフルエンザ脳症重症化との関連性を示す報告があるので、弱毒化インフルエンザウイルスを成分とする本剤では併用に注意する。



経鼻弱毒生インフルエンザワクチンは、海外では20年以上の歴史があるが、わが国でも2024年秋から使用可能となった。自然感染と同じ経路で弱毒ワクチン株により粘膜免疫と液性免疫を付与し、疾病を予防するというコンセプトである。わが国での接

種対象者は2歳～18歳で、成人や高齢者と比べて過去の感染機会が少なかった小児に対する免疫付与という観点からは理にかなっている。注射を嫌がる低年齢児や、局所副反応の既往などで接種を見合わせていた者にとっては、代替ワクチンができたという恩恵もある。わが国の臨床現場で使用され、有用性などに関する情報がさらに集積することを期待する。

文 献

- 1) 第一三共(株). 医薬品インタビューフォーム「フルミスト®点鼻液」. 2025年8月改定(第4版)
- 2) 英国UKHSA. Guidance : Flu vaccination programme 2025 to 2026: information for healthcare practitioners(Updated 7 August 2025). Transmission of vaccine virus in LAIV. <https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccination-programme-information-for-healthcare-practitioners/flu-vaccination-programme-2023-to-2024-information-for-healthcare-practitioners#the-live-attenuated-influenza-vaccine-laiv>(引用2025/8/8)